

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

44

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean NICOT

Né le 18 Octobre 1939, à Nevers (58)

Présentée et soutenue publiquement le

1971

**A propos de vingt et un cas
de maladie des membranes hyalines
chez des prématurés
traités par ventilation assistée
au Centre Hospitalier de Nevers**

Président : M. ROSSIER, Professeur

PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean NICOT

Né le 18 Octobre 1939, à Nevers (58)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**A propos de vingt et un cas
de maladie des membranes hyalines
chez des prématurés
traités par ventilation assistée
au Centre Hospitalier de Nevers**

Président : M. ROSSIER, Professeur

PARIS — 1971

THESE

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

A PARIS LE 19 JUILLET 1892

DE MÉDECINE DES MALADIES INTERIEURES

PAR M. LE DOCTEUR

LEON BÉGIN

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS



A MON PERE

A MA MERE

A MA GRAND'MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROSSIER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE NEVERS
MESSIEURS LES DOCTEURS BOUVATIER ET THUMASSIN
ANCIENS CHEFS DE CLINIQUE A
LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT
DU CENTRE HOSPITALIER DE NEVERS

INTRODUCTION

Le traitement de la maladie des membranes hyalines a connu de nouvelles possibilités du fait de l'introduction ces dernières années, de la ventilation assistée qui permet de franchir le cap difficile des premiers jours de la vie.

Dans ce modeste travail, nous tenterons de dégager quelques constatations que nous avons pu faire en un an de mise en oeuvre du traitement de la maladie des membranes hyalines par ventilation assistée au Centre de Prématurés du CENTRE HOSPITALIER DE NEVERS D'ABUT 1969 à SEPTEMBRE 1970.

Nous nous attacherons tout d'abord à étudier la clinique et la physiopathologie de la membrane hyaline, puis nous verrons les différents traitements proposés, enfin nous verrons nos résultats.

La membrane hyaline se voit plus particulièrement chez le prématuré et plus rarement chez l'enfant à terme.

C'est un syndrome de grande détresse respiratoire, qui apparaît dans les heures suivant la naissance.

Il s'agit d'une polypnée avec une fréquence respiratoire qui augmente régulièrement, passant de 40 à 60, 80, 90 et plus par minute associée à une cyanose, un tirage et un entonnoir sternal.

La radiographie révèle une opacité diffuse, ou des images réticulées ou granitées disséminées dans les deux champs, surtout au voisinage des hiles.

L'arbre bronchique est particulièrement visible, on note parfois l'association à un pneumothorax partiel ou à un pneumomédiastin.

Il s'agit là de la forme typique mais certains auteurs ont adopté une classification en 4 stades, selon l'importance des images radiologiques.

STADE I : image réticulogranitée

STADE II: image réticulogranitée avec un bronchogramme dépassant un peu l'ombre cardiothymique et avec une transparence pulmonaire relativement conservée.

STADE III: gros granité dense avec diminution de la transparence pulmonaire, laissant encore distinguer l'ombre cardiaque avec bronchogramme très étendu.

STADE IV : correspond à l'hépatisation pulmonaire.

Il faut insister sur le fait que cette classification n'a de valeur que si le cliché est pris avant la 24ème heure de vie.

Dans les cas favorables sous ventilation assistée, on note vers le 2ème jour une amélioration légère ou une stabilisation, mais très souvent vers le 3e, 5ème jour, on note une aggravation secondaire avec opacification souvent globale qui est transitoire et ne dure que 24 à 48 heures.

On n'a pas trouvé d'explications satisfaisantes à ce phénomène.

A partir du 6ème jour, apparaît un aspect réticulonodulaire, hilifuge, se détachant sur fond clair, et donnant un aspect de microkyste, qui disparaît vers le 15ème jour.

ETIOLOGIE DE LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES

La maladie des membranes hyalines est liée à l'immaturité de l'appareil respiratoire du prématuré.

En effet, si on considère les poumons d'un foetus de 6 mois, on voit que l'arbre aérien est depuis longtemps individualisé, et que la différenciation histologique des tissus est très avancée.

Les alvéoles par contre sont en voie de formation. Le poumon foetal n'est pas creusé d'alvéoles à paroi minces, contiguës aux capillaires dans un mésenchyme lâche, élastique, mais de canaux à épithélium cubique, distants des capillaires, au milieu d'un mésenchyme dense peu élastique, chargé de glycogène.

Ce poumon est replié sur lui-même, anectasique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen macroscopique des poumons d'un nouveau-né atteint de membrane hyaline, montre qu'ils sont normalement constitués, leur coloration est rose, normale, parfois ils sont un peu congestifs.

Au palper, ils sont plus denses et plus fermes que normalement. Il existe une infiltration pulmonaire bilatérale qui prédomine aux deux bases, mais intéresse pratiquement tous les lobes pulmonaires.

On ne note pas de vésicules d'emphysème, Les ganglions lymphatiques hilaires ne sont pas tuméfiés.

L'examen microscopique montre que la membrane hyaline existe dans tous les lobes pulmonaires. On l'observe électivement au niveau des bronchioles et des canaux alvéolaires.

Tantôt c'est une formation allongée en ruban et plaquée contre la paroi alvéolaire, tantôt elle constitue un bouchon arrondi, obstruant le canal alvéolaire. Il s'agit d'une masse acidophile, qui peut être homogène, finement granuleuse, parsemée de débris cellulaires ou nucléaires basophiles.

Dans la lumière broncho-alvéolaire, il n'y a parfois rien, ni globules rouges, ni cellules amniotiques, parfois la membrane hyaline est accompagnée d'un peu de liquide d'oedème.

Avant la 24e heure de vie, il est exceptionnel d'observer avec les membranes hyalines, des cellules inflammatoires, mais plus tard, des leucocytes et des macrophages apparaissent.

On peut voir des membranes hyalines se fragmenter et reprises par des macrophages.

Les cloisons interalvéolaires sont larges par immaturité et atelectasie. Des vaisseaux sont gorgés de globules rouges. Mais dans les formes pures, les cloisons périlobulaires sont nettes exemptes de toute infiltration,

de toute hémorragie intersticielle.

En microscopie électronique les travaux de GITLIN et CRAIG ont mis en évidence en 1956 que la composante majeure de la membrane hyaline du nouveau-né est de la fibrine.

Les travaux de VON BRENNAN et COLL confirment bien qu'il s'agit en majeure partie de fibrine.

D'autre part, CAMPICHE et COLL ont montré qu'il existe au niveau de la barrière vasculo-aérienne des altérations des cellules endothéliales, des capillaires pulmonaires, et que d'autre part au-dessus de la membrane basale, il y a des altérations des cellules épithéliales dont les débris contribuent à former les membranes hyalines.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer la formation des membranes hyalines.

Nous ne citerons que pour mémoire, celle qui faisait intervenir l'inhalation de Vernix Caséosa.

LELONG et LAUMONIER ont insisté sur le fait qu'au cours de certaines affections, chez le nourrisson plus âgé voire chez l'enfant, on peut observer la formation de véritables membranes hyalines, comme ce que l'on peut observer par exemple lors de la pneumonie cytomégallique, de la pneumonie à adénovirus et lors de la pneumonie à inclusions et à cellules géantes, liée au virus de la rougeole faisant intervenir une théorie infectieuse ainsi que JOHNSON qui considère la maladie comme une pneumonie néonatale, mais dans les décès survenant avant la 24ème heure, les membranes hyalines sont pures, exemptes de cellules inflammatoires, celles-ci ne se voyant qu'après la 36e heure.

On a constaté dans le poumon atteint de maladie des membranes hyalines :

- 1°) - La présence de faibles quantités de liquide amniotique par suite des difficultés du travail et de l'accouchement prématuré.
- 2°) - La tension superficielle élevée qui maintient les parois collabées par défaut d'un facteur mis en évidence par VON NEERGARD en 1929 et appelé SURFACTAN.

Ce surfactan est élaboré par les "figures myéliniques" qui sont des structures particulières que l'on trouve dans les grandes cellules alvéolaires ou pneumococytes.

Ce surfactan est constitué notamment par une protéine et une lécithine dipalmitique.

Il a pour effet de :

- a) Réduire le travail nécessaire pour ventiler les poumons et les maintenir pleins de gaz. Il contribue par ailleurs à maintenir une tension superficielle optimale quelle que soit la dimension de l'alvéole.
- 3°) - Le ralentissement de l'installation de la circulation pulmonaire du fait de l'épaisse paroi des artères pulmonaires fœtales et de leur lumière étroite.

Le lit vasculaire du poumon est resserré et cette disposition favorise un manque d'irrigation du poumon qui aggrave l'atelectasie.

On aboutit donc à une anoxie croissante, et cette anoxie provoque des lésions des cellules endothéliales, et, épithéliales, favorisant ainsi l'effraction de fibrine, donc la formation de la membrane hyaline.

Il existe de plus un défaut du système enzymatique, fibrinolytique, consistant en une inhibition du plasminogène qui fait que les membranes formées ne se dissolvent que difficilement.

PERTURBATIONS RESPIRATOIRES ET METABOLIQUES ENGENDREES PAR LA MEMBRANE HYALINE

Les zones d'atelectasie s'installent plus ou moins rapidement. La diminution de la surface intrapulmonaire disponible pour les échanges gazeux qui en résulte, déclenche des efforts respiratoires considérables. Aussi, après quelques heures, l'enfant s'épuise au point de vue musculaire ; les efforts respiratoires deviennent de moins en moins efficaces il en résulte une hypercapnie toujours plus importante, associée à une hypoxémie, suivie d'une acidose lactique dès que la Pa O_2 , s'effondre à des valeurs inférieures à 40-50 mm Hg.

Cette diminution de l'efficacité de la fonction respiratoire se manifeste par l'apparition de phases d'apnée toujours plus rapprochées ou par des signes de décompensation cardiovasculaire (Arrêt de la diurèse, mauvaise circulation périphérique, bradycardie).

Donc, au cours de la membrane hyaline, l'acidose purement gazeuse au tout début de la maladie, devient dans les heures qui suivent une acidose mixte.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Il semble logique, en présence de cette insuffisance respiratoire complexe, où la défaillance musculaire joue un rôle important, d'employer la ventilation artificielle ceci d'autant plus que cette maladie est limitée dans le temps, car après 3 à 4 jours, les zones d'atelectasie disparaissent et les alvéoles se stabilisent, permettant aux poumons de rester aérés.

Il reste cependant, que certaines formes légères guérissent sans intervention de la ventilation assistée ce qui nous mène à poser le problème de l'indication de la ventilation assistée.

Ces indications peuvent être schématisées ainsi :

- 1°) - Si la $Pa O_2$ avec une $Fi O_2$ à 100 % descend au cours de la maladie en dessous de 50 mm de Hg.
- 2°) - En cas d'apnée de plus de 30 secondes, suivie de bradycardie.

Du point de vue pronostic, il semble que les chances de survie soient bonnes si l'enfant est né après une gestation de 34 semaines et plus et si entre 0 et 12 h de vie, sa $Pa O_2$ sous $Fi O_2$ à 100 % a été supérieure à 200 mm Hg.

Dans ce groupe d'âge, les chances de survie sont plus réservées si la $Pa O_2$ entre 0 et 12 h. n'a jamais été supérieure à 200 mm Hg.

Pour un enfant de 33 semaines et moins (2000 g et moins) les chances de survie sont bonnes si la $Pa O_2$ reste au-dessus de 50 mm Hg, mauvaises si elle descend en dessous de 50 mm Hg. malgré ventilation assistée.

Il reste cependant un groupe de pneumonoses à membrane, à évolution rapide surtout pour des enfants pesant 2000 g et moins, pour lesquels la ventilation artificielle ne change que peu ou pas l'évolution fatale.

PROBLEMES POSES PAR LA VENTILATION PAR PRESSION POSITIVE INTERMITTENTE (V.P.P.I.)

Tous les nourrissons atteints de membrane hyaline qui ont été ventilés dans le service, l'ont été par un respirateur réglé sur les volumes type R.P.R. / III B.

Le fonctionnement de cet appareil vise à insuffler à chaque inspiration le même volume. Le volume ventilé avec ce type d'appareil est relativement indépendant des caractéristiques pulmonaires (compliances thoracique et pulmonaire), résistances dans l'arbre trachéobronchique et pulmonaire). A fréquence constante, le volume ventilé reste le même ; ce qui varie en fonction des caractéristiques pulmonaires, c'est la pression intrathoracique en fin d'insufflation.

Ces appareils ne donnent satisfaction que pour autant qu'il n'y ait pas de fuite dans le circuit en particulier autour du tube.

Le retentissement hémodynamique des respirateurs a été étudié en détail chez l'adulte mais ces résultats ne s'appliquent pas sans réserves au nouveau-né, en particulier à cause de l'existence d'un important shunt Droit Gauche.

L'augmentation de pression intrathoracique provoque un déplacement vers la périphérie du volume sanguin contenu dans le thorax. De plus, elle perturbe le gradient de pression veineuse qui assure le retour au cœur droit. Il a été établi chez l'adulte, que s'il n'y a pas d'hypovolémie, et si le système sympathique est intact, l'organisme rétablit les gradients de pression veineuse adéquate par diminution de la souplesse des veines périphériques ce qui assure le retour veineux et maintient le débit cardiaque à un niveau normal.

Or, l'expérience montre que lors de l'instauration de la V.P.P.I., il n'y a pas de collapsus circulatoire chez le nouveau-né sauf s'il existe des lésions cérébrales par hémorragie.

On peut donc semble-t-il, conclure qu'il existe chez le nouveau-né les mêmes dispositifs d'adaptation à l'augmentation de pression intrathoracique que chez l'adulte.

On ignore si la résistance circulatoire pulmonaire est augmentée lorsque la pression intrathoracique augmente. Si tel était le cas, on pourrait concevoir une augmentation du shunt Droit Gauche or, ceci, n'a jamais été signalé, mais on note au contraire une baisse globale du shunt.

Les effets de la ventilation assistée sur le rapport ventilation perfusion ne sont pas élucidés.

Il semble que l'hypertrophie ventriculaire droite du nouveau-né qui provient du fait que le coeur droit est habitué à travailler contre des résistances supérieures à celles rencontrées chez l'adulte, le protège contre l'insuffisance droite qui peut se voir par exemple chez un emphysémateux ventilé. Si les poumons sont normaux, l'augmentation de pression thoracique, entraînée par V.P.P.I. est peu importante, mais par contre, lorsque la compliance est basse comme dans la maladie des membranes hyalines, des pressions considérables sont nécessaires pour insuffler le volume requis pour éliminer le gaz carbonique.

Il est donc primordial que le type de respirateur employé assure un rapport inspiration expiration tel que la pression moyenne soit la plus faible possible et n'offre aucune gêne à l'expiration.

EFFETS DES CONCENTRATIONS ELEVEES D'OXYGENE

Les complications provoquées par l'administration d'oxygène à concentration sont de deux ordres : sur le système respiratoire et sur l'oeil.

a) sur les voies respiratoires supérieures

Selon certains auteurs des concentrations d'oxygène supérieures à 30 % et plus, diminuent l'activité des cils vibratiles.

b) sur le poumon

Des expériences nombreuses ont été faites concernant l'action de fortes concentrations d'oxygène sur la barrière alvéolaire. Il résulte plus ou moins rapidement selon les espèces, un oedème pulmonaire, associé à des zones d'atelectasie.

AVERY et COLL ont démontré que des concentrations d'oxygène de 60 % et plus déclenchaient chez des agneaux nouveau-nés des lésions ~~torpides~~ se traduisant par un tableau clinique moins aigu et différent de l'oedème pulmonaire. Les lésions provoquées sont du type dysplasie broncho-pulmonaire superposables à celles rencontrées en pathologie humaine.

c) Fibroplasie rétro-lentale

Il s'agit d'une complication survenant à la suite d'une hyperoxémie dès que la $Pa O_2$ dépasse 150-160 mm Hg pendant plusieurs heures.

MAINTIEN DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE AU COURS DE LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES

La formation de la membrane hyaline provoque un trouble des échanges gazeux au niveau de l'alvéole pulmonaire, et en particulier une hypercapnie.

Pour lutter contre cette hypercapnie, le nouveau-né atteint de membrane hyaline doit développer des efforts respiratoires considérables. Or, l'oxygénation étant défectueuse, les muscles travaillent en grande partie de façon anaérobie, ce qui provoque la formation d'acide lactique. Donc, acidose mixte gazeuse et métabolique.

Surveillance de l'équilibre acido-basique

On est amené à étudier l'équilibre acido-basique du sang qui est certainement un moyen d'approche imparfait car :

- a) il ne donne qu'un aperçu statique de la situation
- b) les **systèmes** tampons cellulaires dont l'importance a été souligné ne peuvent être explorés isolément, néanmoins, ces derniers influencent directement in vivo, les tampons extra cellulaires agissent au titre de mécanisme de compensation.

A l'heure actuelle, on n'a pas d'autres moyens commodes que d'étudier un système tampon privilégié qui est le système acide carbonique-bicarbonate.

En effet :

- 1) La connaissance de l'état d'un seul système tampon est représentatif de tous les autres,
- 2) l'évaluation des deux fractions de ce système tampon est beaucoup plus aisée que celle des autres systèmes tampons sanguins.

Cette surveillance est réalisée dans le service par micro-prélèvements par la méthode d'ASTRUP.

S'il est important de connaître l'état de l'équilibre acido-basique chez les enfants, il est important également de traiter l'acidose.

La composante ventilatoire sera traitée par ventilation assistée quand à la partie métabolique, le traitement se fera par perfusions de systèmes tampons.

Nous passerons rapidement en revue ces différents systèmes, et la surveillance qu'impose le traitement de l'acidose métabolique.

DIFFERENTS SYSTEMES TAMPONS

Ce sont le BICARBONATE DE Na, le THAM et le LACTATE DE SOUDE.

Nous avons employé constamment le bicarbonate de soude, il ne semble pas en effet que les deux autres tampons aient une action bien supérieure.

W.B. SCHWARTZ dénie au THAM le monopole du tamponnement intra-cellulaire (tamponnement qui a le double avantage de ne pas gonfler la volémie par augmentation de l'osmolarité extra-cellulaire et de corriger l'acidose cellulaire) car il a été prouvé que le bicarbonate de soude pénètre également dans les milieux intra-cellulaires, dans les deux heures suivant son injection.

Certains auteurs ont prôné à un moment le lactate de soude pour des raisons de conservation des substances injectables, mais ce corps n'a aucune raison d'être préféré au bicarbonate puisque pour agir il doit être métabolisé en bicarbonate et qu'il semble que dans l'acidose lactique cette transformation ait du mal à se faire.

Lorsque nous avons commencé à injecter des substances tampons chez nos prématurés, nous l'avons fait selon la formule de NAHAS qui permet de déterminer la quantité de bicarbonate à injecter selon la formule :

$B.E. (mEq) \times 0,35 \times \text{poids en kg} = \text{nombre de mEq de Bicarbonate à injecter.}$

Mais, nous avons rapidement été amenés à injecter des quantités bien plus considérables, afin d'obtenir une correction satisfaisante de l'équilibre Acido-Base.

Il faut effectivement penser que :

Il est impossible de chiffrer quantitativement l'acidose, et donc la quantité de tampons à administrer avec précision.

Il semble que l'on ait une marge d'erreur plus forte chez le prématuré et le nouveau-né du fait de l'intégrité dans la plupart des cas de l'appareil cardiovasculaire, ce qui fait que malgré des doses massives de tampons, nous n'avons jamais noté d'O.A.P. qui est une des complications classiques du traitement des acidoses par injection de systèmes tampons.

L'hypokaliémie a été fréquemment notée au moment de la correction de l'acidose. Elle s'explique par le fait que le potassium retourne dans la cellule.

Tétanie : Egalement survient lors de la correction de l'acidose, lorsque le malade se met en alcalose.

Elle est très facile à corriger par administration de Gluconate de Calcium.

D'autre part, tous nos prématurés sont mis en perfusion de sérum glucosé hypertonique à 10 % à raison de 80 ml par kg, ceci afin d'apporter un aliment énergétique, rapidement assimilable et d'éviter les hypoglycémies néonatales qui peuvent donner des résultats catastrophiques au point de vue cérébral.

D'autre part, les gavages sont entrepris le plus rapidement possible.

ETUDE DES RESULTATS OBTENUS DANS LE SERVICE

Depuis août 1969, le service possède l'équipement nécessaire à la ventilation assistée et au contrôle des constituants de l'équilibre acido-basique.

En un an d'activité, d'août 1970, nous avons employé la ventilation assistée chez 21 nouveau-nés prématurés atteints de maladie des membranes hyalines.

Nous allons essayer de rapporter les observations que nous avons pu noter durant cette année.

Méthodes employées :

a) dès leur arrivée dans le service, les enfants sont placés en isolette avec servocommande de la température.

b) si leur état le requiert, ils sont placés en enceinte de Hood et nous mesurons la $Fi O_2$ à l'aide d'un analyseur de Beckman, l'oxygène ainsi fourni étant réchauffé et humidifié.

c) dès que possible, nous mettons en place un cathétérisme artériel ombilical, qui a pour but d'assurer le passage des perfusions, et de permettre le prélèvement aisé de sang artériel nécessaire à la mesure des différents constituants de l'équilibre acido-basique.

Nous utilisons pour ce cathétérisme des sondes à gavage ARGYL à repérage radiologique, n° 13 ou 15. L'extrémité du catheter doit se trouver au niveau de $L2_2$. Afin d'éviter l'obstruction, les catheters sont rincés toutes les 4 heures avec une solution faiblement héparinée.

Ces catheters sont parfois laissés en place durant 20 jours.

Nous avons noté quelques incidents qui ont toujours été dus à des erreurs, au début, surtout, des tentatives de desobstruction, par injection sous pression.

Ces accidents ont toujours eu, fort heureusement, une évolution favorable.

Il s'agissait surtout d'embolies artérielles des membres inférieurs, qui ont toutes régressé en quelques heures. Une seule fois, un catheter qui avait été monté trop haut, a provoqué une embolie d'un membre supérieur.

Nous avons souvent repassé des catheters quelques minutes après ablation en raison du spasme, sans qu'il se reproduise le même phénomène. Nous manquons évidemment encore de recul pour juger des séquelles possibles, provoquées par le maintien en place pendant de longues périodes de ces catheters.

Tous ces enfants sont mis sous antibiothérapie I.V. par AMPICILLINE, CEPORINE 15 cg/kg et GENTALLINE 1 à 2 mg/kg.

d) avant ventilation assistée, les enfants sont placés sous enceinte de Hood et on essaie de maintenir le PH aussi proche que possible de 7,40 avec une Pa O₂ la plus voisine de 100 mm de Hg.

e) Nous avons employé exclusivement pour maintenir le PH des solutions tampons de Bicarbonate de Soude en solution semi-molaire.

Au départ, nous calculions la quantité de bicarbonate à injecter selon la formule :

$B.E. \times 0,35 \times \text{poids en kg} = \text{nombre de mEq de Bicarbonate à injecter.}$

Mais il s'est avéré très rapidement que si cette formule était valable pour des enfants sous respirateur, avant la mise en route de la ventilation assistée les quantités injectées étaient nettement insuffisantes. Nous avons donc modifié la formule et nous injectons en calculant selon la formule suivante :

$B.E. \times \text{poids en kg} = \text{nombre de mEq à injecter.}$

ce qui nous a permis d'obtenir des corrections beaucoup plus précises et surtout plus rapides.

Dès que possible, on pratique chez ces enfants en détresse respiratoire un cliché radiographique qui permet de juger de l'état pulmonaire à l'arrivée et de suivre par la suite l'évolution de la maladie. Nous prenons un cliché par jour, parfois deux, si la situation l'exige.

CRITERES DE MISE EN VENTILATION ASSISTEE

Dès l'arrivée, mise sous enceinte de Hood avec $fi O_2$ à 100 % et contrôle fréquent de la $Pa O_2$ et du PH avec correction par adjonction de bicarbonate en solution semi-molaire.

Au début, nous attendions avant de mettre en route la ventilation assistée que l'enfant ait fait au moins une apnée de plus de 30 secondes, avec cyanose importante, mais les résultats ont été constamment défavorables. Nous pratiquons depuis lors la mise en ventilation assistée en nous basant uniquement sur des critères biologiques ainsi que le recommandent presque tous les auteurs.

Nous avons adopté comme critères : soit une $Pa O_2$ sous 100 % d'oxygène inférieure à 50 mm Hg, soit l'impossibilité de corriger l'acidose malgré la perfusion de quantités massives de bicarbonate en solution semi-molaire.

Intubation

Nous utilisons, selon le poids de l'enfant, des sondes en plastique PORTEX n° 2,5 ou 3.

En général, pour des enfants de poids inférieur à 1500 grammes, nous passons une PORTEX 2,5. Le calibre 3 passe en général facilement au-dessus de ce poids.

La sonde est introduite par voie nasale et guidée à l'aide d'un laryngoscope à lame droite Miller n° 0 et d'une pince de Magill.

La position de la sonde endotrachéale est contrôlée d'abord par auscultation pulmonaire, puis par un cliché radiographique et fixée au nez par une moustache de sparadrap.

Puis l'enfant est branché sur un respirateur à ventilation par pression positive intermittente type R.P.R. III B sous $fi O_2$ à 100 %. Le rythme respiratoire est réglé au début à 60 avec rapport $\frac{I}{E} = \frac{1}{2}$.

Au début, nous n'osions pas dépasser des pressions d'insufflations supérieures à 30 cm H_2O de crainte de provoquer un pneumothorax mais dans le cas des membranes hyalines à un stade II ou III l'auscultation montrait une mauvaise ventilation des bases, et souvent malgré l'aide de la ventilation assistée, la $Pa O_2$ restait très basse, avec acidose persistante.

Nous avons été, petit à petit, amenés à dépasser notablement cette pression d'insufflation jusqu'à des valeurs atteignant 40 à 45 cm H₂O.

Nous avons noté constamment une amélioration souvent spectaculaire de la Pa O₂ et une remontée rapide du PH. Bien entendu dès amélioration notable de l'état de l'enfant, la pression d'insufflation est ramenée à une valeur inférieure à 30 cm d'H₂O.

Nous n'avons pas noté au cours de ces périodes d'hyperpression, la survenue de pneumothorax.

Nous en avons noté chez 2 enfants, mais l'un survenant en dehors de la période de ventilation en hyperpression, l'autre après arrêt de la ventilation assistée.

Au cours de la ventilation assistée nous aspirons par voie endotrachéale à la demande. Au début, toutes les heures en moyenne, toutes les demi-heures ou plus souvent si les sécrétions bronchiques sont surabondantes.

Avant chaque aspiration on instille dans la sonde 3 ou 4 gouttes d'Alevoire, dans le tube trachéal, puis on rebranche, pendant quelques minutes, pendant ce temps, l'enfant est percuté doucement sur le thorax.

Protocole de débranchement

Dans un premier temps, lors de l'amélioration de l'état de l'enfant, nous l'avons laissé intubé, en baissant progressivement de 5 en 5 % la fi O₂ jusqu'à 40 % après quoi l'enfant était débranché progressivement selon la méthode employée dans le service du Professeur MINKOWSKI et dès que la durée de débranchement totale atteignait 12 h sur 24, nous procédions à l'extubation.

Puis, nous avons tenté le débranchement dès que la Pa O₂ était stable sous une fi O₂ de 90 %.

Il semble qu'avec cette seconde méthode on diminue notablement la durée d'intubation.

Lors de l'extubation, nous injectons systématiquement aux enfants 1/4 d'ampoule d'Hemisuccinate d'hydrocortisone 30 minutes avant, et nous renouvelons la dose 6 heures après.

Nous n'avons pas eu de problèmes particuliers lors des extubations.

RESULTATS DE LA VENTILATION ASSISTEE

Vingt et un enfants ont été ventilés pour membrane hyaline, entre août 1969 et septembre 1970.

Sur ces vingt et un cas de membranes hyalines, nous avons eu 4 survivants, le poids des enfants ventilés allait de 760 grammes à 2400 grammes.

Recrutement

Le service de prématurés du Centre Hospitalier de NEVERS, reçoit des enfants venant de trois départements et nous recevons des enfants provenant de maternités ou de cliniques situées à plus de 100 km. Il est bien évident que si les prématurés naissent à la maternité de l'hôpital de NEVERS arrivent dans les 3 minutes qui suivent la naissance, ceux qui viennent de l'extérieur, arrivent parfois plus de 10 heures après la naissance.

D'autre part, les enfants venant de l'extérieur n'ont dans la grande majorité des cas, été ni réchauffés ni bicarbonatés. Nous ne sommes souvent avertis d'aller les chercher que quelques heures après leur naissance, et les enfants en attendant sont laissés plus ou moins sans aucun soin et souvent ne sont même pas mis en couveuse. Ceci, surtout lorsqu'il s'agit de prématurés de très petit poids.

Lorsqu'il s'agit d'enfants plus gros, la plupart reçoivent une oxygénothérapie au masque, mais sans réchauffage ni humidification de l'oxygène. Quelques-uns reçoivent toujours pour stimuler la respiration, des injections de LOBELINE, ce qui provoque souvent dans les heures qui suivent des apnées à répétition.

10 enfants présentaient en plus de membrane hyaline, des signes nets de souffrance cérébrale, avec gémissements et troubles des réflexes archaïques.

Aucun n'avait été intubé.

Sur les 21 enfants traités, 4 provenaient de la maternité du Centre Hospitalier de NEVERS, les autres provenaient de l'extérieur.

La température rectale de ces enfants était dans la plupart des cas inférieure à 35° malgré réchauffement pendant le transport.

7 des 21 enfants présentaient à l'arrivée dans le service un cliché pulmonaire montrant une membrane hyaline au stade III ou IV, un $\text{PH} < 7$ et une Pa O_2 à 40 mm Hg.

Malgré intubation immédiate et respiration assistée aucun n'a survécu au-delà de quelques heures.

5 enfants sont décédés, alors que leur état pulmonaire commençait à s'améliorer, d'hémorragie cérébrale.

Pour les 4 survivants, il s'agissait d'enfants dont les poids de naissance étaient respectivement de 1500, 2200, 2260 et 2300 grammes, arrivés dans le service dans les premières heures de la vie.

Dans les 4 cas, il s'agissait de membranes hyalines à un stade II. Chez les 2 derniers, après 4 heures d'intubation, PH et Pa O_2 étaient effondrés et nous avons dû augmenter la pression d'insufflation jusqu'à 45 cm H_2O ce qui a eu pour effet dans les dix minutes qui ont suivi de faire remonter le PH et surtout la Pa O_2 à 110 mm Hg. Nous avons dû baisser très progressivement la pression, car des essais pour la ramener à des valeurs plus faibles trop rapidement provoquaient des chutes considérables de la Pa O_2 .

Néanmoins, après 24 heures de ventilation assistée, chez 3 survivants, Pa O_2 et PH étaient remontés à des valeurs acceptables et dès la 24e heure, nous avons pu commencer à baisser la Fi O_2 alors que chez tous les enfants qui sont décédés PH et Pa O_2 ne remontaient pratiquement pas malgré la ventilation assistée et des injections de substances tampon.

L'un de ces survivants associait à l'entrée des signes de souffrance cérébrale et un œdème.

Le sevrage et l'extubation n'ont été difficiles que chez un de ces enfants.

Les cultures des cathéters ombilicaux et des sondes d'intubation de ces trois enfants n'ont pas mis de germes en évidence.

L'un des enfants décédés a présenté en cours de ventilation assistée un pneumothorax bilatéral secondaire à un pneumomédiastin. Malgré la mise en place de deux drains de JULY et aspiration continue, il est décédé au bout de 48 heures.

Les durées totales de ventilation assistée ont été respectivement de 4, 7, 7 et 9 jours.

Evolution radiologique

Nous avons noté après extubation une image d'atelectasie du sommet droit, qui a très bien réagi avec un drainage postural, percussion, aspiration et des aérosols de MUCOMIST.

En 48 heures, l'atelectasie avait disparu.

Chez les 3 autres, ont subsisté durant une quinzaine de jours, des images pulmonaires anormales - zones floues de taille irrégulière, disséminées dans les deux champs mais qui ont finalement régressé.

Au point de vue clinique, s'associait une polypnée.

Evolution neurologique

Aucun des 4 survivants ne semblait présenter de séquelles, bien que l'un d'entre eux ait présenté des convulsions en rapport avec une hypocalcémie pendant la ventilation assistée.

Revu plusieurs mois après, le développement de 3 des enfants était très satisfaisant, mais nous manquons nettement de recul pour préjuger de l'avenir.

Au point de vue humoral

Nous avons constaté chez beaucoup d'enfants ventilés et en particulier chez 3 des survivants, des hypoprotidémies. Nous n'avons pas trouvé ce fait signalé dans la littérature.

Ces hypoprotidémies ont été corrigées par perfusions de plasma.

Nous avons noté chez deux des survivants, des oedèmes considérables qui ont bien répondu au traitement par le LASILIX et perfusion de plasma. Nous les avons rattachés à deux causes :

- a) l'hypoprotidémie d'une part puisque chez un enfant elle était à 40g/l et chez l'autre à 33 g/l.
- b) les injections massives de Bicarbonate de soude, d'autre part.

NOM	Poids nais- sance	Délai avant arri- vée	Température à l'arri- vée	Délai avant intuba- tion	Durée d'intu- bation	Sous PH	100 % O ₂ Pa O ₂		Radiographie à l'arrivée
NIC.... Yannick	900 g	6 h.	35°	48 h.	25 j.	7,37	57 mm Hg	D.C.D.après 27 jours	Membrane hyaline Stade II
LE.... Franck	1360 g	12 h.	33°6	24 h.	3 j.	7,30	200	D.C.D.après 3 jours	Membrane hyaline Stade III
BE.... Martial	2380 g	6 h.	36°6	immé- diate	10 j.	7,10	30 mm Hg	D.C.D.au 10° jour	Membrane hyaline Stade III
MET.... Claude	760 g	5 h.	36°	immé- diate	9 j.	7,15	40 mm Hg	D.C.D.au 9° jour	Membrane hyaline Stade III
MIL.... David	1800 g	qq.mi- nutes	36°5	24 h.	3 j.	7,25	60 mm Hg	D.C.D.au 4° jour (complica- tions di- gestives)	Membrane hyaline Stade I
CHA....	1000 g	qq.mi- nutes	33°5	immé- diate	24 h.	7,10	20 mm Hg	D.C.D.après 24 h.	Membrane hyaline Stade IV
DE.... Thierry	1970 g	qq.mi- nutes	36°	immé- diate	12 h.	6,90	20 mm Hg	D.C.D.après 12 h.	Membrane hyaline Stade IV
CHA.... Philippe	1300 g	6 h.	33°8	immé- diate	6 h.	6,80	20 mm Hg	D.C.D. à 6 h.	Membrane hyaline Stade IV
MAR.... Olivier	2480 g	4 h.	32°9	immé- diate	1 h.	non	fait	D.C.D. à 1 h.	Membrane hyaline Stade IV
PAC.... René	1590 g	qq.mi- nutes	34°	immé- diate	1 h.	6,85	20 mm Hg	D.C.D. à 1 h.	Membrane hyaline Stade IV
JOU.... Murielle	2300 g	4 h.	36°	24 h.	9 j.	7,20	70 mm Hg	vivant	Membrane hyaline Stade II

KA... Christine	1650 g	2 h.	33°	immé- diate	2 h.	non	fait	D.C.D. à 2 h.	Membrane hyaline Stade IV
PECH... Evelyne	1500 g	2 h.	35°	6 h.	4 j.	7,15	60 mm Hg	vivant	Membrane hyaline Stade II
GOU... Karine	1500 g	12 h.	33°4	immé- diate	2 j.	7,00	40 mm Hg	D.C.D. à 2 j.	Membrane hyaline Stade III
GAU... Christian	2000 g	6 h.	34°	immé- diate	6 j.	7,10	40 mm Hg	D.C.D. à 6 j.	Membrane hyaline Stade II
CLE... Chris- tophe	1630 g	10 h.	35°2	24 h.	3 j.	7,12	60 mm Hg	D.C.D. à 3 j.	Membrane hyaline Stade II
PI... Thierry	2200 g	4 h.	36°	6 h.	7 j.	7,25	80 mm Hg	vivant	Membrane hyaline Stade II
PRA... Laurent	2200 g	24 h.	34°6	immé- diate	2 h.	7,08	32 mm Hg	D.C.D. après 2 h.	Membrane hyaline Stade IV
DU... Jean-Luc	1500 g	6 h.	35°2	immé- diate	24 h.	6,38	35 mm Hg	D.C.D. à 24 h.	Membrane hyaline Stade IV
BES...	2150 g	10 h.	35°	immé- diate	72 h.	7,02	28 mm Hg	D.C.D. à 72 h.	Membrane hyaline Stade III
PIE... Stéphane	2260 g	4 h.	34°8	10 h.	7 j.	7,31	90 mm Hg	vivant	Membrane hyaline Stade II

Nous n'avons pas noté chez ces survivants, de retentissements trachéaux ou d'ennuis mécaniques locaux en rapport avec la sonde d'intubation.

Nous n'avons eu qu'une obstruction complète de la sonde qui a pu être changée à temps.

Au point de vue oculaire

Pas de fibroplasie rétrolentale chez les 4 survivants.

Ces résultats peuvent à première vue paraître un peu décevante, mais si l'on regarde de plus près le tableau, on s'aperçoit que sur ces 21 enfants, 7 sont arrivés dans le service dans un état désespéré, ce qui représente 1/3 des enfants ventilés pour la période considérée.

Si nous examinons les enfants en fonction du poids de naissance, nous voyons que en dessous de 1500 grammes les chances sont très faibles et, meilleures pour des poids entre 1500 et 2000 g et, très nettement supérieures pour des poids entre 2000 et 2500.

Nombre d'enfants	Poids de naissance	Survivants	Pourcentage
3	700 à 1000 g	0	0
3	1000 à 1500 g	0	0
7	1500 à 2000g	1	15 %
8	2000 à 2500g	3	38 %

Si on considère la mortalité en fonction de la température rectale à l'arrivée dans le service, on constate que tous les survivants avaient une température comprise entre 34°5 et 36°.

Si on se réfère au PH et Pa O₂, on doit noter que sous 100 % d'oxygène aucun des survivants n'avait un PH inférieur à 7,15.

Quant à la Pa O₂, chez 2 enfants elle était à 70 et 60 mm Hg et chez les autres à 90 et 180 mm Hg.

Tous les enfants dont la Pa O₂ était à l'arrivée inférieure à 50mm Hg et PH < 7 sont décédés dans les heures qui ont suivi leur admission.

Nous n'avons d'ailleurs eu, dans tous nos cas ventilés, qu'un pneumothorax bilatéral. Il s'agissait d'un enfant qui avait été ventilé en hyperpression et qui allait mieux. Sa pression d'inspiration au moment où est survenu le pneumothorax était inférieure à 30 cm d'H₂O. Peut-être l'hyperpression avait-elle auparavant provoqué des lésions qui ne se sont extériorisées que plus tard ?

Par ailleurs, nous gardons la conviction très nette que sans ventilation assistée, les enfants survivants n'auraient pas surmonté l'épreuve, nous nous fondons sur le fait qu'avant août 1969 date à laquelle nous avons débuté la respiration assistée, aucun des enfants atteints de membrane hyaline grave n'avait survécu.

Il semble cependant que la ventilation assistée ne soit pas une solution entièrement satisfaisante au traitement de la maladie, mais permette juste de passer un cap dans certains cas relativement peu graves. Peut-être la mise au point du poumon artificiel permettra-t-elle de franchir un nouveau pas, ou une meilleure compréhension de causes de la maladie permettra-t-elle un traitement plus satisfaisant par la mise en oeuvre s'il est possible d'en disposer, du surfactan.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur ROSSIER

VU, le Doyen,

M. le Professeur DELBARRE

VU, le Recteur,

M.MALLET

BIBLIOGRAPHIE

[illegible]

- ADAMSON T.M. - COLLINS L.M. - DEHAN M. HAWKER J.M. - REYNOLDS E.O. - STRANG L.B.
Méchanical ventilation in newborn infant with respiratory failure
Lancet 1968, 2-227-231.
- ALLEN T.H. - STEVEN I.M.
Prolonged endotracheal intubation in infants and children
Brit Journ Anaesth. 1965, 37, 566-573.
- AVERY M.E. -
The lungs and its disorders in the new born.
Philadelphia and London W.B. SAUNDERS 1968.
- BOSS J.A. - CRAIG J.M.
Reparative phenomena in lungs of neonates with hyaline membrane
Pediatrics 1962, 29, 890-898.
- BISMUTH C - POCCIDALO J.J.
Conduite à tenir devant une acidose métabolique.
In Journee de Reanimation Neurorespiratoire 1966 95-110.
- CHOFFAT J.M. - GUERX J.C. - PROD'HOM L.S.
Assistance ventilatoire prolongée du nouveau-né
Société Suisse de pédiatrie Montreux 1968.
- COURNAND A - MOTHLEY H.L. - WERKO L. - RICHARDS D.W.
Physiological studies of the effects of intermittent positive
pressure breathing on cardiac output in man.
American Journ Physiology 1948 152.162.171.
- CALO S. et COLL.
The treatment of the syndrom of respiratory insufficiency of the
premature infant Consideration on 60 cases.
Minverva Pediatrica 1965 17.1888.1891.
- CAMPICHE M - JACOTTET M. - JULLIARD E.
La pneumonose à membranes hyalines. Observations au microscope électro-
nique. Annales Paediat. Basel 1962 199-74.
- GITLIN D. - CRAIG J.M. -
Nature of the yaline membrane in asphyxia of the new born.
Pediatrics 1956 17-64

GRISLAIN J.R. - MAINARD R. - DE BERRANGER P. et BRELETG

La respiration du prématuré et ses troubles.

Revue du Praticien Tome XVII n° 5 - Février 1967 p. 565-580

HATCH D.J. -

Prolonged nasotracheal intubation in infant and children.

Lancet 1968 1, 1272-1275.

HEESE H. de V - WHITMAN W. - MALAN A.F. -

The management of respiratory distress syndrome of the new born with positive pressure respiration.

South AF. Med. Journ. 1963.37, 123-126.

JOHNSON KG. et COLL

Resuscitation of the apneic premature infant.

Pediatrics 1967 40-99-100

LE TAN VINH et TRAN VAN DUC

Maladie des membranes hyalines

Journées Parisiennes de Pédiatrie 1968-393-402

LELONG M - LAUMONIER R. et LE TAN VINH.

La signification des membranes hyalines chez le nouveau-né.

Etudes néonatales 1953 2-3.

LAMBERTSEN C.J. -

Effects of oxygen et high pressure. In Handbook of Physiology Respiration II P. 1207-1046. Washnigton American Physiological Society 1965.

MARTIN-BOUYER- G. MONSET - COUCHARD M. - AMIEL - TISON C. - BOMSEL F. -

LARROCHE J.C. - DEHAN M. - DOMMERGUE J. - ELCHARDUS J.F. - SAUDUBRAY J.M. -

ZAMET P. et MINKOWSKI A.

Archives Françaises de Pédiatrie 1970 27, 417-435.

MALAN A.F. - SHEPARD F.M. - BLANKENSHIP W.J. - YOUNG W.C. - STAHLMAN M.T. -

Assisted ventilation in hyaline membrane disease.

Pediat 1967 1.311. 312.

PROD'HUM L.S.

Rules of evidence applied to treatment of neonatal hypoxemia and acidosis.

Pediatrics 1968 42 563-564.

PROD'HOM L. S. et COLL

Ventilation artificielle du nouveau-né.

In XXIII Congrès de l'association des pédiatres de langue française.

Tome 2 221-265.

ROSSIER A.

Physiologie de la Prématuré.

Revue du Praticien TXVII n° 5 - 11 février 1967 p.545-553.

ROSSIER A.

Maladie des membranes hyalines.

Concours médical 29 mars 1969.

REYNOLDS E.O.R. - ROBERTSON N.R.C. - WIGGLESWORTH J.S.

Hyaline membrane disease respiratory distress and surfactant deficiency - Pediatrics 1968 42 758-768.

RAINAN-VAPAAVUORI E.K.

Artificiel ventilation of the very small premature infant with respiratory insufficiency.

Biol Neonate 1970-16 (1-3) 184-186.

RELIER J.P. - LAUGUIER J.

Formes graves de la maladie des membranes hyalines.

Journées Parisiennes de Pédiatrie 1968 p.403.420.

STRANG L.B.

Respiratory distress in newborn infant.

Brit. Med. Bull. 1963 19.45.48.

STAHLMAN M.T. - YOUNG W.C. - PAYNE J.

Studies of ventilatory aids in hyaline membrane disease.

Amer J. Dis. Child. 1962 104-256.

TORRADO A. - RELIER J.P. - CHOFFAT J.M. - BOSSI J.P. - PROD'HOM L.S.

Relations entre les changements de la Pa O₂ sous 100 % d'O₂ et le pronostic immédiat de la maladie à membranes hyalines.

Soc. Suisse de Pédiatrie 1969.

THIEFFRY S. - HUAULT G. - AMSILI J. - JOLY J.B. - LEMERIE J. -

Technique de la ventilation artificielle prolongée du nouveau-né et du prématuré.

Archives Françaises de Pédiatrie 1966 23 - 629-641.

USHER R. -

Controlled series evaluation of oxygen therapy in respiratory distress syndrome. Radiological evidence of pulmonary oxygen toxicity.
Pediat. Res. 1968 2. 429-430

VAPAAVUORI E.K. -

Results of respirator treatment (IPPR) in various types of respiratory insufficiency of the newborn A comparative study.
12ème congrès international de Pédiatrie 1968 Vol. III 111-113.

VERT P. - MARCHAL B - CRANCE J.P. - BADONNEL Y. - PIERSON M.

Traitement des détresses respiratoires néonatales.
Archives Françaises Pédiatr. 1968 25 651-672.

WEISSER K. -

Intermittent positive pressure ventilation in the newborn.
1er congrès de médecine périnatale Berlin 1968.

YAMAZAKI Y.

Studies on the degree of oxygen saturation of the blood in premature infants.
Effects of oxygen administration and the resuscitation method on the degree of oxygen saturation of the blood.
Acta Paediat. Jap. 1961 65 756-763.

